

18. 検定検査品質保証室

室長 花田 賢太郎

概要

当室の業務は、生物学的製剤及び抗菌性物質製剤の国家検定・検査における成績の品質保証並びにこれらに必要な調査及び研究を行うことである。さらに、国家検定・検査に必要な基準、検定検査手法の精度管理及び生物学的製剤の品質保証に関する国際的な調整も行っている。

世界保健機関（WHO）は、ワクチンのロットリリース（ロットごとの市場への出荷許可）に際して、国の規制当局による検定試験だけでなく、製造及び品質管理に関する記録の確認を重視しており、ロット毎の製造及び試験の記録等を要約した書類（Summary Lot Protocol; 以下、SLP）を製造販売業者から提出させて、その内容が当該製品の承認内容に適合しているか否かを規制当局が審査することを推奨している。日本では、国家検定対象となる生物学的製剤（ワクチン、血液製剤、抗毒素等）に関して製造販売業者が提出するロット毎の試験記録の精査を感染研が担当機関として検定試験と共に従来から行っていたが、製造工程記録の要約までを提出させて審査する制度はなかった。平成22年度は、日本におけるワクチンの国家規制当局（National Regulatory Authority; 以下、NRA）をWHOが評価するための事前調査を受けた年であったため、我が国のNRAである厚生労働省（厚労省）本省から委託されているロットリリース機能及びワクチンのNational Control Laboratory（医薬品の規制に関わる試験等を行う国立の又はそれに相当する機関）としての機能を持つ感染研も事前評価の対象となり、いくつかの重要な指摘を受けた。その指摘の中でも最も大きな点は、SLP審査制度の導入であった。本審査制度を我が国に導入することの意義、導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の整備等について、厚労省本省の担当者を交えながら感染研で討議が重ねられた。平成22年秋から23年春にかけて、日本におけるワクチンの国家検定の一部としてSLP審査制度を導入することについて検討が進み、審査制度導入に関する説明会がワクチン製造販売業者に対して開催された。これらSLP審査制度導入に関する一連の流れの中で当室は感染研における事務局・取りまとめ役を室員全員が一丸となって果たした。

来年度（平成23年度）は、SLP審査制度の試行開始が

予定されており、WHOによる日本NRA評価のための本調査も予定されている。これらに対応することは感染研が担う大きな任務の一つであり、当室としても当該任務遂行に貢献すべく室員一同、今後とも鋭意努力したい。

上記以外に、本年度、当室で行った品質管理、品質保証に関する主な業務として、1. 国家検定の実施に関わる標準作業手順書（以下、SOP）原本の管理及び作成支援、2. 国家検定・検査業務品質管理システム（検定コンピュータシステム）の管理、3. 検定検査品質保証室ホームページ及び生物学的製剤基準に関するホームページの運営、4. 教育研修小委員会による検定検査教育研修会の開催への協力、5. 検定業務評価委員会による定期査察への協力、6. 品質マネジメント指針をはじめとする内規等の整備、7. WHO評価本調査に対応するための資料整備、等が挙げられる。

研究業務としては、内藤を中心に経皮デリバリーワクチンに関する研究、落合を中心に生物学的製剤の品質管理に関する研究が、それぞれ進展した。

本年度の当室の業務は、室長（併任）1名、主任研究官3名、技術補助員1.5名（1名は、週に2日のみ検定コンピュータ管理業務に当たる）で実施された。なお、藤田賢太郎は年度途中である平成22年11月1日に当室の主任研究官として着任した。

業績

調査・研究

I. 生物学的製剤の品質管理に関する研究

1. 残存百日咳毒素活性測定法に関する研究

DPT ワクチンの残存百日咳毒素活性を測定可能な非動物系試験法として百日咳毒素のADP-リボシル化活性及び糖タンパクに対するレクチン様結合活性を開発し、マウス足蹠モデルで見られる腫脹反応との比較検討を行ったところ、ワクチン中の残存百日咳毒素結合活性と足蹠腫脹反応の関連性が示唆される結果が得られた。[落合雅樹、片岡紀代；山本明彦、堀内善信（細菌第二部）；多屋馨子（感染症情報センター）；Chun-Ting Yuen, Dorothy Xing, Michael J. Corbel（英国NIBSC）]

2. 不活化ポリオ混合ワクチンの品質確保に関する研究

現在開発が進められている不活化ポリオワクチンの力価試験に用いる参照品の更新にあたり、参照品候補品(09A)の抗原濃度を従来の2倍にすることで、試験結果の信頼性向上が図られた。また、参照品候補品の力価をこれまでの参照品(05J)に対する相対力価として算出した。[落合雅樹、藤田賢太郎；白土東子、片山和彦、脇田隆字(ウイルス第二部)]

3. 血液製剤へのエンドトキシン試験法適用に関する研究

アンチトロンビン製剤は、エンドトキシン試験に対する強い反応阻害作用を示すことから、当該試験を実施するためには反応干渉因子の除去が必要であるが、希釈による反応干渉因子の除去では感度が不足するため、本試験法の適用は不可能であった。そこで、近年開発された高感度エンドトキシン測定法である光散乱方式エンドトキシン測定法によりアンチトロンビン製剤へのエンドトキシン試験の適用可能性について検討した。その結果、反応干渉因子を除去し、エンドトキシン測定が可能となる希釈加熱による前処理条件を見いだすことができた。[落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎；山本明彦、岩城正昭(細菌第二部)]

4. 国家検定の品質確保に関する研究

WHOにより国家検定を実施する試験機関に対しては、品質マネジメントシステムが整備され、十分な試験能力があることが求められている。そこで、国際的な試験所の標準規格であるISO/IEC17025に基づき、国立感染症研究所で実施している国家検定の品質マネジメントシステムを評価した。その結果、国家検定の品質マネジメントシステムは、適切かつ有効に実施されていると考えられたが、ISO/IEC17025の考え方を参考に更に改善を図ることは、国家検定の品質及び信頼性を高めていくために有用であり、国際的な調和の観点からも進めていくべきであると考えられた。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、花田賢太郎；高橋元秀(細菌第二部)；渡邊治雄(所長)]

5. 国家検定制度に関する研究

国家検定制度と薬事法及び日本薬局方の歴史的変遷について調査し、国家検定制度の問題点と将来に向けての課題について検討した。その結果、昭和54年の薬事法改正により、医薬品の規制は、日本薬局方などの「基準」を中心とする制度から製品ごとに有効性、安全性及び品質を評価・確認する「製造販売承認」を中心とする制度

に転換したと考えられた。一方、国家検定制度は、この転換に十分に対応していない部分があり、制度改正を検討する必要があるのではないかと考えられた。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、花田賢太郎；高橋元秀(細菌第二部)；渡邊治雄(所長)]

6. 生物学的製剤の品質管理用統計解析ソフトウェア開発に関する研究

生物学的製剤の品質管理に用いられる生物定量法の試験データ解析においては、平行線定量法及びプロビット法がしばしば用いられるが、市販の統計解析ソフトウェアを使用した場合、これらの方法による統計学的解析を行うことはできない。国立感染症研究所で作成され品質管理に用いられてきた統計解析ソフトウェアは、Microsoft Windows VistaあるいはWindows 7上で正常に動作しないことから、これらのオペレーションシステムで動作可能なソフトウェアの開発及び機能改善を行った。[落合雅樹、片岡紀代、藤田賢太郎、内藤誠之郎、花田賢太郎；堀内善信(細菌第二部)；岡部信彦(感染症情報センター)]

II. 新規ワクチンに関する研究

1. 溶解性マイクロニードルアレイを用いた経皮ワクチンに関する研究

ワクチン抗原として不活化A型肝炎ウイルス抗原及び結核菌Ag85A、Ag85Bをそれぞれ含有する溶解性マイクロニードルアレイを作成し、マウスに経皮免疫を行った。その結果、いずれの抗原においても血清中に有意な抗原特異的抗体産生が観察され、その抗体産生量は同用量の抗原溶液を皮下注射した群と比較して同等以上であった。[内藤誠之郎、片岡紀代、落合雅樹；清原知子(ウイルス第二部)；前山順一(血液・安全性研究部)；伊藤由佳子、高田寛治(京都薬科大学)]

品質管理に関する業務

I. 生物学的製剤の国家検定・検査に関する品質保証業務

1. WHO評価への対応準備

(1) 事前評価への対応

平成22年7月22日にWHO本部のBelgharbi氏及びWPROの佐藤氏が来所して、感染研のロットリリース機能及びラボアクセス機能に関して事前評価が実施された。あらかじめ提示されていた評価項目に沿った資料を準備し、渡邊所長、倉根副所長、高橋品質保証運営委員長、杉山検定専門官及び当室員；藤岡係長(厚労省医薬食品

局)が対応した。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

(2) 免疫状況等の調査

事前評価において、検定・検査業務に携わる職員が取扱う病原体のリスクに応じて予防接種を受けていることを示す記録を提示することを求められたことから、予防接種等による職員の免疫状況に関するアンケート調査を行い、評価用資料として取り纏めた。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

(3) フォローアップ・ビジットへの対応

平成22年12月17日にWPROの佐藤氏が事前評価のフォローアップのために来所した。渡邊所長、倉根副所長、高橋品質保証運営委員長、杉山検定専門官、及び当室員；藤岡係長、岩瀬技官（厚労省医薬食品局）が対応した。「製品の製造及び試験の記録等を要約した書類（製造・試験記録等要約書）」（Summary Lot Protocol: 以下、SLP）の審査制度導入の見通しについて説明し、前回の事前評価時の指摘にしたがって再度整理した資料の点検を行った。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(4) 資料文書類の英訳化

フォローアップ・ビジットにおいて英訳しておいた方がよいと指摘された資料文書（品質マネジメント指針、SOP作成要綱、試験法バリデーション指針、試験結果分析・評価に関する指針など）について、英訳化の作業を行った。[藤田賢太郎、内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

2. SLP 審査制度の国家検定への導入に関する業務

ワクチンの国家検定においてSLPを審査する制度が、新たに導入されることになった。同制度の導入に向けて感染研内に「SLP迅速対応チーム」（代表：倉根副所長；SLP関連の迅速に対応すべき問題を検討し、所長に対応案を提示する）、及び「SLP作成委員会」（委員長：倉根副所長；SLP様式作成等に関する所内及び各担当部での問題点等の検討を行う）という二つのワーキンググループが編成された。当室員は、双方の委員として、主として事務局機能を担当した。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(1) 会議の開催

平成22年10月26日に厚労省本省、感染研及び製造所の関係者による意見交換会が開催され、ワクチンの国家検定にSLP審査制度を導入することについて合意された。同年12月1日には、SLP様式を作成する具体的作業に向けて感染研と製造所の関係者の間で会議がもたれた。平

成23年2月4日に本省、感染研及び製造所の関係者による意見交換会が開催され、SLP制度導入に向けての問題点等について協議した。同年3月1日にSLP作成委員会を開催し、SLP様式の作成等に関して協議した。当室は、これらの会議において、事務局として会議資料の準備及び議事録の作成などを行った。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(2) 対象品目の選定

SLP審査制度の対象品目は、国家検定の対象となっている予防用ワクチンのうち、現在日本国内で製造販売されている品目とすることに整理し、厚労省本省、感染研及び製造所間での合意形成を図った。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(3) 提言書の原案作成

渡邊所長から厚労省医薬食品局長にあてて、国家検定へのSLP審査制度導入に関する提言書が提出された。当室は、提言書の原案作成を担当した。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(4) 「留意事項」及び「カバーページ基本様式」の原案作成並びに「一般試験法基本様式」の取り纏め

作成されるSLP様式に大きな製品間格差が生じないように、「SLP様式作成にあたっての留意事項」及び「カバーページ基本様式」の作成並びに「一般試験法基本様式」の取り纏めを行い、SLP作成委員会の承認を経て関係者に周知した。また、必要に応じてこれらの文書の改訂を行った。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(5) 「承認書等取扱規程」の制定

SLP様式の作成にあたっては、感染研の担当部署が当該製品の製造販売承認に係る資料（以下、承認書等）の一部を確認する必要があるため、厚労省監視指導・麻薬対策課長から（社）細菌製剤協会理事長にあてて、感染研に承認書等を提出するよう、依頼がなされた（薬食監麻発1105第18号）。承認書等は、製品の製造に関する機密情報を含む文書であることから、セキュリティに配慮した適切な取扱いが求められる。そこで、新たに「承認書等取扱規程」が制定された。当室は、当該規程の原案作成を担当した。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(6) 承認書等の管理及び貸出業務

承認書等は、「承認書取扱規程」にしたがって厳重なセキュリティのもとで管理され、また、SLP様式作成の担当者に貸し出されている。当室は、総務部業務管理課と協力して承認書等の管理及び貸出業務を行った。[内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

3. 国家検定に関する SOP 原本の一元管理

(1) 平成 22 年度中に、新規作成 19 通、修正 4 通、改訂 38 通、廃止 11 通の SOP を受け付けた。また、初期の回収から漏れていた SOP 原本を 2 通回収した。平成 22 年度末に有効な SOP は 446 通である。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

(2) SOP 案へのコメント提出

新規に作成された SOP 及び改訂された SOP のうち、承認前に作成者から確認を依頼されたものについて、内容を精査してコメントを提出した。[藤田賢太郎、落合雅樹、内藤誠之郎、内田孝子、花田賢太郎]

4. 「生物学的製剤の国家検定における品質マネジメント指針」の改訂

標記指針の「部等」の項について、新規製剤の承認にともなう記載の追加、また、併せて記載整備を行った改正原案（第 5 版）を当室が作成し、品質保証運営委員会での修正を経て、業務運営委員会及び検定協議会（平成 22 年 7 月 1 日）にて承認された。[落合雅樹、内藤誠之郎、内田孝子、花田賢太郎]

5. 「国家検定の実施に関わる標準作業手順書の取扱要領」の改訂

標記取扱要領の改定案を当室が作成し、業務運営委員会及び検定協議会（平成 22 年 5 月 6 日）にて承認された。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

6. 「検定・検査に使用する機器等の適格性に関する指針」の制定

検定及び検査業務に使用される機器、設備等の適格性確認に関する基本的な考え方を示した「検定・検査に使用する機器等の適格性に関する指針」案を当室が作成し、品質保証運営委員会での修正を経て、業務運営委員会及び検定協議会（平成 23 年 5 月 10 日）にて承認された。[藤田賢太郎、内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

7. 「生物学的製剤の試験法バリデーション指針」の改訂

「生物学的製剤の試験法バリデーション指針」（初版）における適応範囲及び分析パラメータに係る記載の更なる充実化を目的とした改正案を当室が作成し、品質保証運営委員会での修正を経て、業務運営委員会及び検定協議会（平成 23 年 5 月 10 日）にて承認された。[藤田賢太郎、内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

8. Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) 勉強会の開催

平成 22 年 10 月 18 日～22 日にかけて開催された WHO の ECBS に渡邊所長及び浜口部長が出席するのに合わせて、当会議で審議予定のガイドライン等に関する勉強会が開催された。当室は勉強会の調整役を担当した。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

9. 検定・検査教育研修会への協力

教育研修小委員会による講習会の開催に協力し、また同講習会の講師を務めた。また、講習会への出席者の記録を作成し、教育研修小委員会に報告した。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、花田賢太郎]

10. 検定業務評価委員会による査察への協力

自己点検表に WHO 評価に対応する項目を追加することを検定業務評価委員会に提案し、承認された。事前に査察対象室の SOP ファイルを準備して、査察委員に提出した。すべての査察に当室員がオブザーバーとして参加して意見を述べた。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子]

11. 検定検査品質保証室のウェブページの運営

検定検査業務の円滑な遂行に資するために、検定検査品質保証室のウェブページを、随時、最新の状態に更新した。[内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、花田賢太郎]

12. 村山庁舎 10 号棟標準品保管室の設計

平成 23 年度に新たに建設される 10 号棟（仮称）に、生物学的製剤等の品質管理試験に使用される標準品及び参照品等を保管する部屋を設置することになり、当室が設計業者等への対応窓口となった。[内藤誠之郎、落合雅樹、花田賢太郎]

II. 検定コンピュータシステム関連業務

1. 検定コンピュータシステムの管理業務

検定コンピュータシステムの日常メンテナンス業務及びシステム管理業務を実施するとともに、トラブル等への対応、必要に応じてシステムの改善を図った。またシステム開発業者との定例会を開催し、システムに関する情報の共有化及び運営・保守の方針について検討した。[落合雅樹、片岡紀代、内田孝子、藤田賢太郎、内藤誠之郎、花田賢太郎]

2. 検定基準の一部改正等に伴うシステム情報の登録業務

検定基準の一部改正（平成22年4月19日告示）に従いシステム情報の変更を行った。また今年度、承認前検査及び収去検査の対象品目として新規に受け付けられた医薬品のシステムへの登録業務を行った。[片岡紀代、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、内藤誠之郎、花田賢太郎]

3. 検定コンピュータシステムの更新

平成23年度の検定コンピュータシステムの契約更新にあたり、検定コンピュータ小委員会を中心に次期システムの仕様書を作成した。次期システムは、平成24年度中に国家検定への導入が予定されているSLPの審査に対応する仕様とした。[落合雅樹、片岡紀代、藤田賢太郎；検定コンピュータ小委員会]

国際協力関係業務

1. JICA「ワクチン品質管理技術コース」研修：標準品の制定について（平成22年11月9日） [落合雅樹]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Momose, H., Imai, J., Hamaguchi, I., Kawamura, M., Mizukami, T., Naito, S., Masumi, A., Maeyama, J., Takizawa, K., Kuramitsu, M., Nomura, N., Watanabe, S., Yamaguchi, K. Induction of indistinguishable gene expression patterns in rats by Vero cell-derived and mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccine. *Jpn. J. Infect. Dis.* 63, 25-30, 2010
- 2) Yuen, C.T., Horiuchi, Y., Asokanathan, C., Cook, S., Douglas-Bardsley, A., Ochiai, M., Corbel, M.J., Xing, D.K.L. An *in vitro* assay system as a potential replacement for the histamine sensitisation test for acellular pertussis based combination vaccines. *Vaccine* 28, 3714-21, 2010
- 3) Momose, H., Mizukami, T., Ochiai, M., Hamaguchi, I., Yamaguchi, K. A new method for the evaluation of vaccine safety based on comprehensive gene expression analysis. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010:361841. Epub 2010
- 4) Matsumoto, M., Horiuchi, Y., Yamamoto, A., Ochiai, M., Niwa, M., Takagi, T., Omi, H., Kobayashi, T., Suzuki,

M.M. Lipopolysaccharide-binding peptides obtained by phage display method. *J. Microbiol. Methods* 82, 54-8, 2010

- 5) Ochiai, M., Yamamoto, A., Naito, S., Maeyama, J., Masumi, A., Hamaguchi, I., Horiuchi, Y., Yamaguchi, K. Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of endotoxin-specific lysates. *Biologicals* 38, 629-36, 2010
- 6) Suzuki, M.M., Matsumoto, M., Yamamoto, A., Ochiai, M., Horiuchi, Y., Niwa, M., Omi, H., Kobayashi, T., Takagi, T. Molecular design of LPS-binding peptides. *J. Microbiol. Methods* 83, 153-5, 2010

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Horiuchi, Y., Yuen, C., Asokanathan, C., Cook, S., Douglas-Barsley, A., Ochiai, M., Corbel, M., Xing, D. An *in vitro* biochemical assay system alternative to the *in vivo* Histamine sensitisation test for pertussis vaccines. International Workshop on Alternative Methods to Reduce, Refine, and Replace the Use of Animals in Vaccine Potency and Safety Testing: State of the Science and Future Directions, September 14-16, 2010, Bethesda, USA
- 2) Xing, D., Ochiai, M., Asokanathana, C., Yuen, C., Kataoka, M., Yamamoto, A., Lin, N., Horiuchi, Y. Investigation of pertussis toxin A and B subunits activities in relation to local reactions. 9th International Bordetella Symposium, September 30-October 3, 2010, Baltimore, USA
- 3) Yamamoto, A., Ochiai, M., Horiuchi, Y., Arakawa, Y. Development of *in vitro* test method which reflects human originated reactivity for peptidoglycan and beta-glucan. 2010 Joint Meeting between the Society for Leukocyte Biology & the International Endotoxin and Innate Immunity Society, October 7-9, 2010, Vancouver, Canada
- 4) Naito, S., Ito, Y., Kiyohara, T., Kataoka, M., Ochiai, M., Takada, K. Antigen-loaded dissolving microneedle array as a novel delivery system for skin vaccination. 4th Vaccine and ISV Annual Global Congress, October 3-5, 2010, Vienna, Austria

2. 国内学会

- 1) 落合雅樹, 山本明彦, 片岡紀代, 堀内善信: 百日せきワクチンのマウスヒスタミン増感試験代替法の検討, 第14回日本ワクチン学会学術集会, 平成22年12月11-12日, 東京

- 2) 池尻亜砂佳, 伊藤由佳子, 内藤誠之郎, 高田寛治: 経皮ワクチン用 2 層、3 層マイクロニードル・アレイの比較, 第 14 回日本ワクチン学会学術集会, 平成 22 年 12 月 11-12 日, 東京